

**Studien zur Bikarbonatsekretion
am isoliert perfundierten Hundepankreas**

Walter Mende

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität
München

Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

Studien zur Bikarbonatsekretion
am isoliert perfundierten Hundepankreas

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Walter Mende
aus
München
1976



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. M. Forell

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27. 1. 1976

Zu danken habe ich in erster Linie Herrn
Prof. Dr. M. M. Forell für die Überlassung
des Themas.

Herrn Dr. H. Teufel gebührt mein herzlichster
Dank für die großzügige Unterstützung meiner
Arbeit mit Rat und Tat.

Meine Kollegen, Herr R. Dombrowsky und Herr
P. Stock, sowie Frl. Allmeling als medizinisch-
technische Assistentin, leisteten bei der Durch-
führung der Experimente dankenswerte Hilfe.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
Einleitung	1
Methodik	6
Ergebnisse	11
1. Dosiswirkungsbeziehungen	11
2. Minütliche Kinetik der Saft- und Bikarbonatsekretion	11
3. Dissoziation der Saft- und Bikarbonatsekretion	16
4. Abhängigkeit der Volumen- und Bikarbonatsekretion vom Plasmabikarbonat	19
5. Arterio-venöse Differenzen	24
6. Bikarbonatbilanzierung	28
7. Verhalten der Saftsekretionsrate und der Bikarbonatkonzentration im Saft bei Begasung mit verschiedenem $p\text{CO}_2$	28
8. Die Wirkung von Acetazolamid	34
Diskussion	40
Ergebnisse (zusammengefaßt)	52
Literatur	53

E I N L E I T U N G

Die Bedeutung der Bikarbonatsekretion für die Sekretion des Pankreas ergibt sich aus der bis zu fünffachen HCO_3^- - Konzentration des Saftes gegenüber dem Serum und ihrer starken Korrelation mit der Volumensekretion. Hieraus erklärt sich das große Interesse an der Aufklärung der Herkunft und des Sekretionsmechanismus des Bikarbonates.

Die ersten experimentellen Ergebnisse über die exkretorische Pankreasfunktion gehen auf Babkin und Starling (2), Bail et al. (3), und Still et al. (28) zurück.

Nach den derzeitigen Modellvorstellungen der Bikarbonatsekretion (Davies (12), Case et al. (10), Rawls et al. (20) und Schulz et al. (24;25)) spielt physikalisch gelöstes CO_2 , sei es als Substrat oder als Transportform, die entscheidende Rolle.

Der von Davies 1948 vorgetragenen Meinung, daß ein Austausch von H^+ - und Na^+ - Ionen an der kontraluminalen Membran der Pankreaszelle stattfindet, schlossen sich Case et al. (10) an, nachdem sie eine Abnahme des pH-Wertes und eine Zunahme des pCO_2 im venösen Abfluß eines isoliert perfundierten Pankreas nach Sekretinreiz gefunden hatten. Am isolierten Hasenpankreas konnten Swanson und Solomon zeigen, daß H^+ - und Na^+ - Ionen an der kontraluminalen Zellmembran ausgetauscht werden, wobei Na^+ von der kontraluminalen Membran aus aktiv in die Zelle transportiert wird,

und H^+ - Ionen passiv in die entgegengesetzte Richtung transmembranös diffundieren. Die an der kontraluminalen Zellseite frei werdenden Protonen bilden nach Davies (12) und Case et al. (10) im Interstitium mit HCO_3^- - Anionen gasförmiges, frei diffusibles CO_2 , das die kontraluminal Membran infolge seiner hohen lipoidlöslichkeit leicht durchdringen kann und mit cytoplasmatischen OH^- - Ionen durch Katalyse der Carboanhydrase (CAH) nach der Reaktion $CO_2 + OH^- \rightleftharpoons HCO_3^-$ wiederum Bikarbonat entstehen läßt (Abb. 1).

keine Einigkeit besteht über den Mechanismus des HCO_3^- - Transportes an der luminalen Membran; dieser scheint der limitierende Faktor der Sekretionsgeschwindigkeit zu sein.

Schulz et al. (25;26) fanden, daß die Saftsekretion auch im bikarbonatfreien System aufrecht erhalten werden kann, sofern das Plasmabikarbonat durch organische Puffersysteme (Sulfamerazin, Glycodiazin) ersetzt wird. Im Falle des Sulfamerazinpuffers war die Saft- und Puffersekretion nur von der Konzentration des undissoziierten Puffers im Plasma abhängig. Das Sulfamerazinanion kann die Zellmembran nicht passieren; die Puffersekretion schien unabhängig von der plasmatischen Anionenkonzentration. Würde nun der von Case et al. (10) bzw. von Swanson und Solomon (29) postulierte Na^+ - und H^+ - Ionenaustausch an der kontraluminalen Membran stattfinden, so sollten nach den Vorstellungen von Davies (12) und Case et al. (10) die H^+ - Ionen

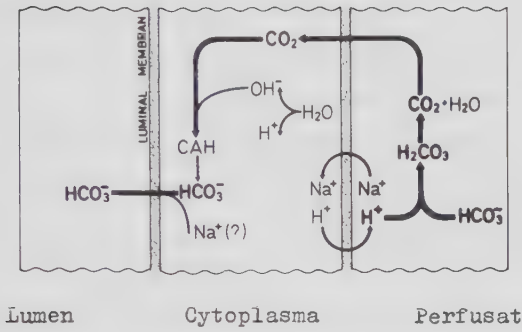


Abb. 1: Schema der Bikarbonatsekretion nach Davies und Case et al.

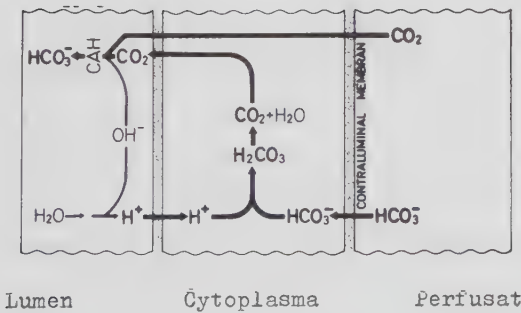


Abb. 2: Modell der HCO_3^- - Sekretion nach I. Schulz et al.

mit den Sulfamerazinanionen undissoziierten Puffer bilden, der nach den Experimenten von Schulz et al. in der Lage wäre, die Zellmembran zu durchdringen. Trifft diese Vorstellung zu, so müßte die Sulfamerazinsekretion doch von der plasmatischen Anionenkonzentration abhängig sein. Da dies aber, wie oben schon erwähnt, nicht der Fall ist, folgern Schulz et al. (25) daraus, daß der Austausch von H^+ - und Na^+ - Ionen nicht an der kontraluminalen, sondern an der luminalen Membran stattfindet. Das Glycodiazinanon (26) verhält sich anders: es ist permeabel und kann an Stelle von Bikarbonat die Saft- und Puffersekretion dosisabhängig unterhalten.

Auf diesen Ergebnissen basiert das Modell der HCO_3^- - Sekretion von Schulz: das HCO_3^- - Ion passiert die kontraluminale Membran; in der Zelle werden HCO_3^- - Anionen durch an der luminalen Zellmembran einströmende Protonen neutralisiert und bilden nach der Reaktion $HCO_3^- + H^+ \rightleftharpoons CO_2 + H_2O$ gasförmiges CO_2 . Anschließend diffundiert CO_2 durch die luminal Zellmembran. Im alkalischen duktuaren Milieu wird Bikarbonat aus CO_2 und OH^- mit Hilfe der Carboanhydrase an der luminalen Zellmembran resynthetisiert. Die nach Hydroxylierung von CO_2 durch H_2O restierenden Protonen diffundieren aktiv transmembranös ins Cytoplasma (Abb. 2).

Nach Swanson und Solomon (29) ist der kontraluminale $Na^+ - H^+$ - Austausch die treibende Kraft für den Protonenfluß vom Lumen in die Zelle.

Die in dieser Arbeit beschriebenen Experimente untersuchen folgende Fragestellungen:

1. Abhängigkeit der Saft- und Bikarbonatsekretion von der Sekretindosis
2. zeitliche Korrelation der Saft- und Bikarbonatsekretion
3. arteriovenöse Differenzen des plasmatischen HCO_3^- und pCO_2 vor und nach Sekretinstimulierung
4. Abhängigkeit der HCO_3^- - Sekretion vom plasmatischen pCO_2
5. Einfluß von Acetazolamid auf die Saft- und Bikarbonatsekretion
6. Abhängigkeit der von der CAH - unabhängigen HCO_3^- - Sekretion vom plasmatischen HCO_3^- bzw. pCO_2

Hieraus ergeben sich Rückschlüsse auf die jeweilige Bedeutung von HCO_3^- bzw. gasförmigem CO_2 als Substrat oder Transportform der Bikarbonatsekretion, sowie Hinweise auf den Sekretionsmechanismus.

M E T H O D I K

Bastardhunde von ca. 20 - 30 kg Gewicht wurden mit Pentobarbital-Na i.v. anaesthetisiert. Nach medianer Laparotomie, Splenektomie und Gastrektomie wurde der Ductus choledochus vor seinem Eintritt in das Duodenum proximal der Mündung des Ductus pancreaticus aufgesucht und unterbunden. In die intramurale verlaufsstrecke des Ductus pancreaticus wurde eine PVC-Sonde eingebunden. Dann wurde das Pankreas von dem adhaerenten Duodenum unter sorgfältiger Ligierung sämtlicher Gefäßverbindungen abgetrennt.

Die Details der Organentnahme wurden in der Dissertation von Wiesmeth (30) veröffentlicht.

In die A. mesenterica sup. und die A. lienalis wurden retrograd PVC-Kanülen eingebunden, so daß während der gesamten Präparation die arterielle Versorgung gewährleistet blieb. Erst nach Verbindung mit dem extrakorporalen Organkreislauf wurde der Truncus coeliacus und die A. mesenterica sup. am aortalen Ursprung unterbunden; somit entfiel eine Ischämiephase. Die arterielle Versorgung des Organs im extrakorporalen Kreislauf erfolgte also retrograd über die A. lienalis und via A. mesenterica sup. über die A. pancreaticoduodenalis inf. . Der venöse Abfluß wurde ebenfalls retrograd über die V. mesenterica sup. nach Massenligatur des Leberhilus dem Perfusionssystem zugeleitet. (Abb. 3)

Während der Endphase der Organentnahme wurde das

Pankreas in situ perfundiert. Nach Durchtrennung sämtlicher Verbindungen zum Situs wurde das Organ in eine durchsichtige Plexiglaskammer, wo es vor Austrocknung geschützt war, gebracht und im thermoregulierten Perfusionsgehäuse mit autologem Blut durchströmt.

Im Perfusionssystem sorgte eine Rollenpumpe (Minischlauchpumpe Favorit 2000, Fa. Deuster München) für ein konstantes Minutenvolumen von etwa 25 ml/min (entsprechend ca. 0,5 ml/g Feuchtgewicht/min) bei einem Perfusionsdruck von 70-100 mmHg.

Zur Begasung mit dem jeweiligen Gasgemisch diente ein Oberflächenoxygenator, in dem das Blut im Gegenstromprinzip aufgesättigt wurde. Der Lungenkreislauf besaß eine eigene, frei regulierbare Pumpe (Schlauchpumpe Heidolph). (Abb. 4)

Die jeweilige Sekretindosis wurde über eine Infusionspumpe (Fa. Braun-Melsungen) kontinuierlich intraarteriell verabreicht, oder aber mit einer Tuberkulinspritze intraarteriell injiziert. Durch eine weitere Infusionspumpe gleicher Bauart erfolgte eine kontinuierliche Zufuhr von Glucose (240 mg/h). Die Säure - Basenverhältnisse im Perfusat (HCO_3^- , pCO_2 und pH) wurden durch kontinuierliche NaHCO_3 - Infusionen (2 - 4 mEq/h) oder Einzelinjektionen bzw. durch Begasung mit einem Gemisch von 5 Vol.% CO_2 und 95 Vol.% O_2 konstant gehalten. Für die Experimente mit hohem pCO_2 erfolgte die Begasung mit 5 - 20 Vol.% CO_2 und 95 - 80 Vol.% O_2 .

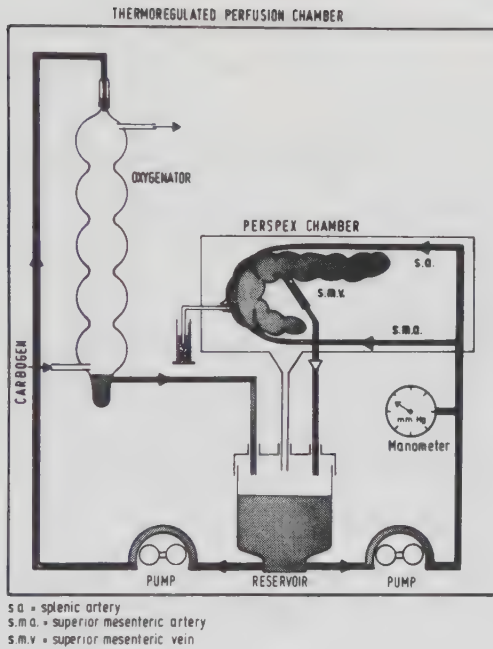


Abb. 4: Schematische Darstellung des extra-korporalen Perfusionskreislaufes

Während der Versuche wurden in kurzen Abständen pH, pO_2 , pCO_2 , Standardbikarbonat, Plasmabikarbonat, Buffer Base und Base Excess an einem Astrup-Blutgasanalysator (BMS 2-BEU 1-pH M 71 Fa. Hillerkus Krefeld) gemessen. Weiterhin wurde im Perfusat folgendes bestimmt: Glukose (enzymatisch), Hb (photometrisch), Haematokrit, Lipase (Methode nach Weber), Na^+ , K^+ (Flammenphotometer IMA) und Osmolalität (Osmometer Fa. Knauer).

Der Pankreassaft wurde in geeichten Meßzylindern (Inhalt 5 ml = 50 Teilstriche) aufgerungen.

Folgende Parameter wurden gemessen: HCO_3^- - Konzentration (Scribner und Caillouette), Gesamteiweiß (Biuret), Osmolalität (Osmometer Fa. Knauer), Cl^- (Coulomb'sche Titration, Fa. Eel, London), pH (Astrup), pCO_2 (CO_2 - Elektrode), Na^+ , K^+ (Flammenphotometer IMA).

ERGEBNISSE

DOSISWIRKUNGSBEZIEHUNGEN

Das Organ wurde mit einzelnen intraarteriellen Sekretininjektionen stimuliert, bei denen die aufeinanderfolgenden Dosen jeweils verdoppelt wurden. Zwischen Sekretin und der Bikarbonat- bzw. Volumensekretion besteht eine logarithmische Dosis - Wirkungsbeziehung. Werden die Sekretindosis auf der Abszisse in logarithmischem Maßstab, und die sezernierte Bikarbonat- bzw. Saftmenge auf der Ordinate linear aufgetragen, so resultiert eine sigmoide Kurve. (Abb. 5).

Die Schwellendosis von Sekretin, die eine signifikante Saft- und Bikarbonatsekretion auslöste, lag bei $1/8$ klin. E (= klinische Einheiten = clinical Units). Der in semilogarithmischer Darstellung linear ansteigende Teil der Dosis - Wirkungskurve der Saft- und Bikarbonatsekretion entspricht etwa dem Dosisbereich von 0,5 - 4 klin. E Sekretin. Die maximale Volumen- und Bikarbonatsekretion wird bei etwa 8 - 16 klin. E Sekretin erreicht.

MINÜTLICHE KINETIK DER SAFT- UND BIKARBONATSEKRETION

Bei den diesbezüglichen Versuchen wurde das Pankreassekret nach hydrokinetischer Stimulierung minütlich fraktioniert. Bei Abnahme der Sekretionsrate wurde auf 5-minütliche Sammelperioden übergegangen. Der in Abb. 6 dargestellte Versuch läßt infolge der hohen Saftsekretions-

DOSE RESPONSE OF VOLUME AND BICARBONATE SECRETION

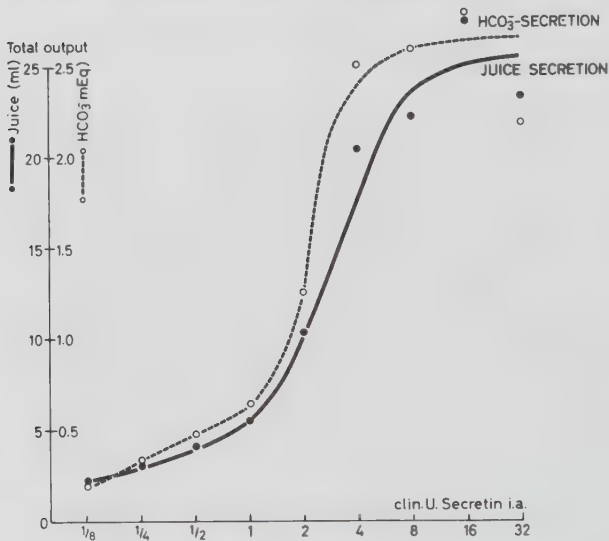


Abb. 5: Dosiswirkungskurven der Saft- und Bikarbonatsekretion in semilogarithmischer Darstellung. Sekretin (klin. Einheiten) wurde intraarteriell injiziert. Die jeweiligen dosisabhängigen Fraktionen des Saftes stammen von einem repräsentativen Experiment.

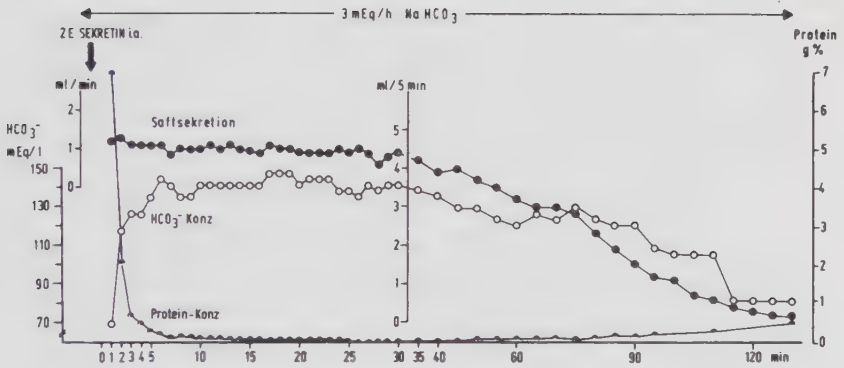


Abb. 6: Kinetik der Saftsekretionsrate sowie der Bikarbonat- und Proteinkonzentrationen im Pankreassaft. Minütliche Fraktionierung bis 30 Minuten, ab 30 Minuten 5-minütliche Sammelperioden.

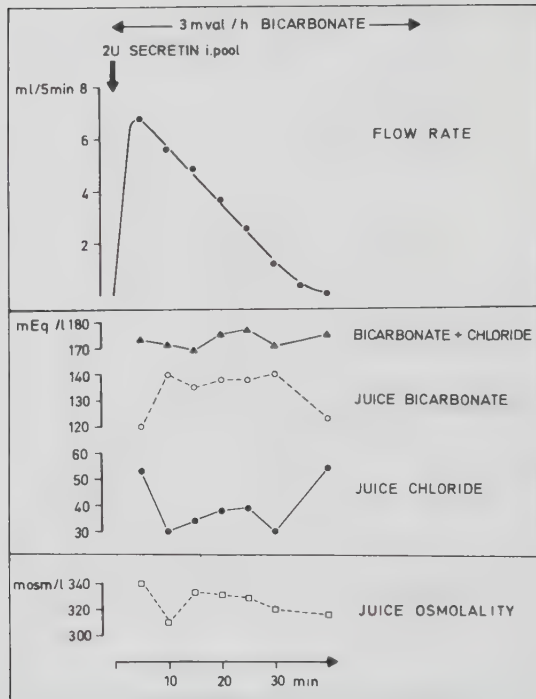


Abb. 6a: Verhalten von Saftsekretionsrate, HCO_3^- - und Cl^- - Konzentration im Saft, sowie der Saft-osmolalität während der ersten 30 Minuten eines repräsentativen Versuchs. Es läßt sich zeigen, daß die maximale HCO_3^- - Konzentration im Saft deutlich länger aufrecht erhalten wird als die maximale Saftsekretionsrate, und daß die Summe der HCO_3^- - und Cl^- - Konzentration annähernd konstant ist.

rate nach submaximalem hydrokinetischen Reiz eine Beobachtung der minütlichen Kinetik über 30 Minuten zu. Es zeigt sich bei diesen Experimenten eine initiale Dissoziation der Saft- und Bikarbonatsekretion. Die größte Saftsekretionsrate wird 1 - 2 Minuten nach Beginn der Sekretion beobachtet, während die höchste Bikarbonatkonzentration erst 4 - 6 Minuten später auftritt. Die Höhe und Dauer der maximalen Bikarbonatkonzentration im Saft zeigt in gleicher Weise wie die Saftsekretionsrate eine Dosisabhängigkeit. Nach Durchlaufen eines Wendepunktes fällt die HCO_3^- - Konzentration entsprechend einer Exponentialfunktion 1. Ordnung $y = y_0 e^{-k(t-z)}$ +) auf die Höhe der Basalsekretion ab.

Nach Durchgang durch den Wendepunkt erfolgt der Abfall der Saftsekretionsrate steiler als die Abnahme der Bikarbonatkonzentration im Saft. Die maximale HCO_3^- - Konzentration wird meist länger aufrechterhalten als die maximale Volumensekretion. (Abb. 6a) Terminal nimmt die sezernierte Bikarbonatmenge jedoch stärker als die Saftsekretionsrate ab, da bei abnehmender Saftsekretionsrate die Bikarbonatkonzentration nicht konstant bleibt. Bezieht man die Saftsekretionsrate (ml/5 min.) auf das Organgewicht und bringt sie in Relation zu ihrer jeweiligen Bikarbonatkonzentration, so

- +)
y: HCO_3^- - Konzentration zur Zeit t
 y_0 : Ausgangswert der HCO_3^- - Konz. am Wendepunkt
t : Zeit
z : Zeitspanne zwischen Sekretionsbeginn u. Wendepunkt
k : organspezifische Konstante

ergibt sich bei linearer Darstellung ein hyperbolischer Kurvenverlauf. Da bei niedrigen Saftsekretionsraten die HCO_3^- - Konzentration starker als die Volumensekretion abnimmt, resultiert hier ein exponentieller Kurvenverlauf. Das Maximum der Bikarbonatkonzentration im Saft liegt bei einer Saftsekretionsrate von 0,03 - 0,04 ml/5 min/g Organgewicht (siehe auch Abb. 10). Eine weitere Stimulierung der Volumensekretion führt zu keiner Steigerung der HCO_3^- - Konzentration (horizontaler Teil der Kurve, Abb. 5).

DISSOZIATION DER SAFT- UND BIKARBONATSEKRETION

Die diesbezüglichen Experimente erfolgten nach zwei verschiedenen Versuchsmodellen:

- a) in Form von aufeinanderfolgenden, identischen, intraarteriellen Einzelreizen mit Sekretin
- b) durch kontinuierliche, intraarterielle, hydrokinetische Stimulierung mittels Sekretininfusion

In beiden Fällen wurde die Plasmabikarbonatkonzentration durch Substitution im physiologischen Bereich (20 - 28 mEq/l) konstant gehalten.

Bei den rezidivierenden Sekretininjektionen stieg die jeweilige Volumensekretion innerhalb von 1 - 3 min bis zur maximalen Sekretionsrate (4 - 5 ml/5 min) an und fiel dann in 20 - 30 Minuten in Form der oben beschriebenen Exponentialfunktion auf die Höhe der Basalsekretion ab. Die Sekretionskinetik der aufeinanderfol-

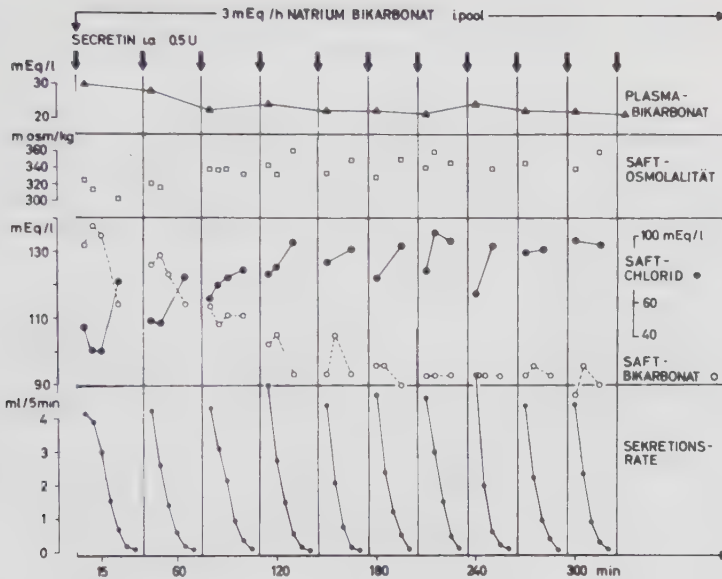


Abb. 7: Dissoziation der Saft- und Bikarbonatsekretion; Reproduktion gleicher Saftsekretionskinetik nach rezidivierenden, identischen Sekretinreizen (0,5 klin. E i.a.) und kontinuierliche Abnahme der jeweiligen HCO_3^- - Konzentration bei reziprokem Verhalten der Chloridkonzentration und der Serumosmolalität. Die Plasmabikarbonatkonzentration wird durch Substitution per infusionem konstant gehalten.

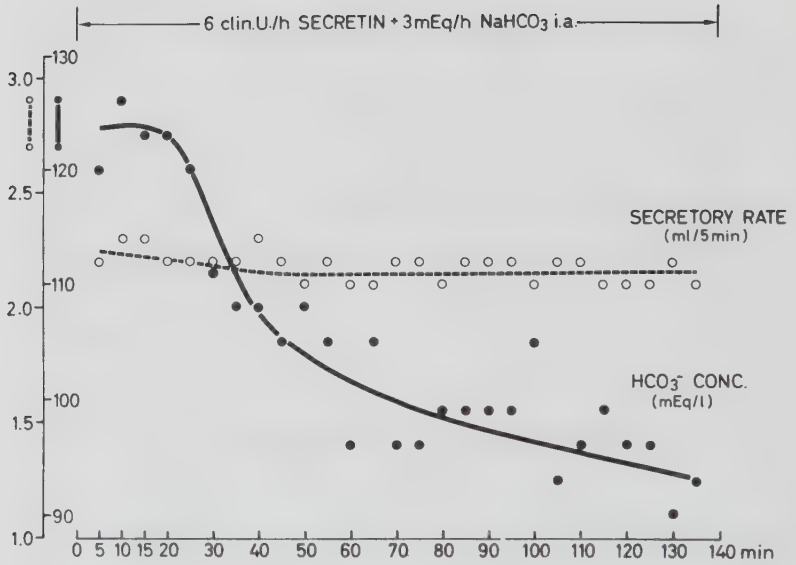


Abb. 8: Verhalten der Volumen- und Bikarbonatsekretion bei kontinuierlicher Sekretinstimulation und konstanter Plasmabikarbonatkonzentration.

genden Einzelreize zeigte keine signifikanten Unterschiede. Die Bikarbonatkonzentration verhielt sich im einzelnen wie oben beschrieben; von Reiz zu Reiz sank jedoch die maximal erreichbare HCO_3^- - Konzentration von anfangs ca 140 mEq/l auf 90 mEq/l gegen Ende des Versuchs (Abb. 7).

Ein ähnliches Bild ergab sich bei kontinuierlicher Stimulierung: die Saftsekretionsrate blieb in etwa auf ihrem anfänglichen Niveau, während die Bikarbonatkonzentration im Saft mit zunehmender Versuchsdauer abnahm (Abb. 8).

Bei beiden Versuchsmodellen zeigte sich eine konstante Reproduzierbarkeit der Saftkinetik bzw. eine Konstanz der Sekretionsrate. Demgegenüber fällt die Bikarbonatkonzentration im Saft ab.

Dabei ändert sich die Osmolalität im Saft nicht, während die Konzentration der Chloridionen ein inverses Verhalten zur Bikarbonatkonzentration zeigt.

ABHÄNGIGKEIT DER VOLUMEN- UND BIKARBONATSEKRETION VOM PLASMABIKARBONAT

Die Plasmabikarbonatkonzentration wurde bei konstanter Sekretinstimulierung durch folgende Maßnahmen variiert:

1. Aufrechterhaltung eines konstanten HCO_3^- - Spiegels im Perfusat durch Substitution

2. Abfallende HCO_3^- - Konzentration durch sekretorischen Substratzug ohne exogenen Ersatz

3. Begasung mit 100% O_2

4. Begasung mit Carbogen (5, 10, 20 Vol.% CO_2)

Die Begasung mit einem erhöhten CO_2 - Anteil ergab über die Zunahme des pCO_2 eine gesteigerte Plasmabikarbonatkonzentration durch Einstellung des chemischen Gleichgewichts nach der Formel



Es läßt sich zeigen, daß die Sekretionsrate und die Bikarbonatkonzentration im Saft deutlich von der Plasmabikarbonatkonzentration abhängen. Diese Abhängigkeit wird um so ausgeprägter, je tiefer die HCO_3^- - Konzentration im Perfusat liegt (Abb. 9). Besonders empfindlich reagiert die Sekretionsleistung auf Änderungen des Plasmabikarbonats im Bereich um 10 mEq/l.

Da durch die duktuläre Sekretion von HCO_3^- die Plasmabikarbonatkonzentration ständig abnimmt - sofern nicht substituiert wird - wird hierdurch die Sekretionsrate und die HCO_3^- - Konzentration im Saft parallel abnehmen, obwohl der pCO_2 konstant gehalten wird (Abb. 9 und 9a). Durch den sekretorischen Entzug von HCO_3^- - Ionen aus dem Perfusat kommt es zu einer Azidose (metabolisch). Begast man nun mit 100 % O_2 , so fallen der pCO_2 und das Plasmabikarbonat steil ab (respiratorische Alkalose); gleichsinnig nehmen die Sekretionsrate und die HCO_3^- - Konzentration im Saft beschleunigt ab (Abb. 9a).

Durch den Vergleich zweier Versuchskollektive, nämlich

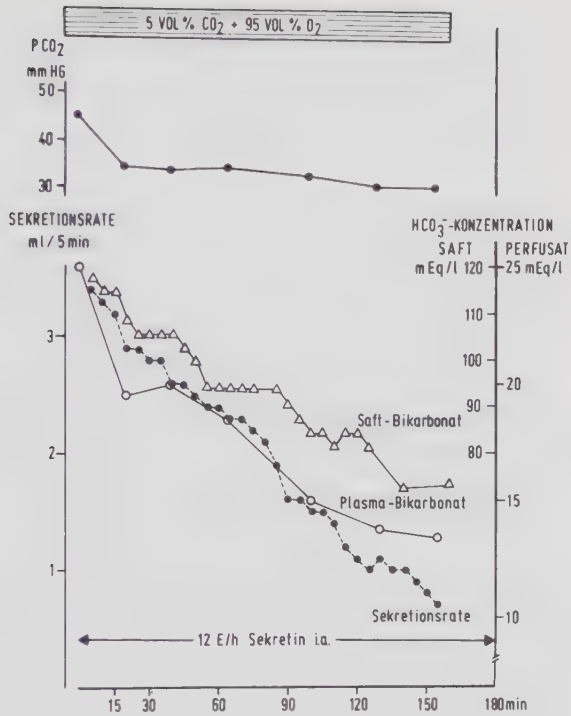


Abb. 9: Korrespondenz der HCO_3^- - Konzentration in Perfusat und Saft bei konstanter hydrokinetischer Stimulation und gleichbleibendem pCO_2 . Die Volumensekretion fällt parallel zur HCO_3^- - Konzentration im Saft ab.

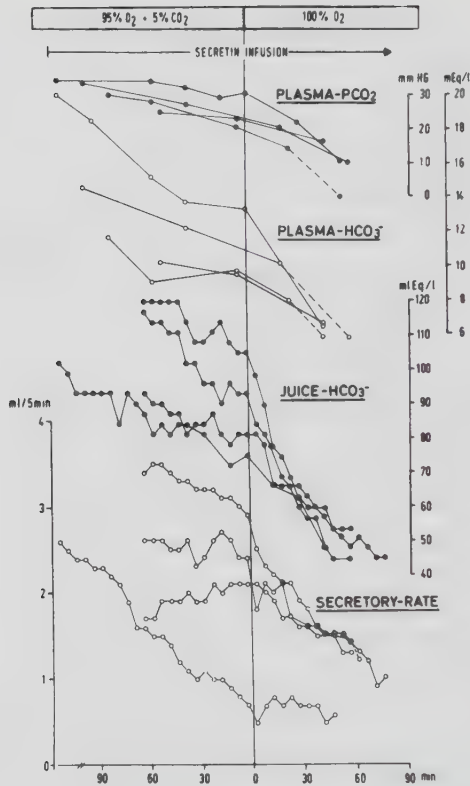


Abb. 9a: Vergleich der Saft- und Bikarbonatsekretion unter Begasung mit Carbogen (5 Vol.% CO₂; 95 Vol.% O₂) bzw. 100 Vol.% O₂:

Da keine HCO₃⁻ - Substitution erfolgt, stellt sich unter Carbogenbegasung eine metabolische Azidose ein; hieraus resultiert eine langsame Abnahme der Plasma- und Saftbikarbonatkonzentration bzw. der Saftsekretionsrate.

Bei reiner O₂-Begasung kommt es zu einer resp. Alkalose und damit zu einer raschen Abnahme des pCO₂ und des Plasmabikarbonats mit beschleunigtem konsekutivem Abfall der Saftsekretion und der HCO₃⁻-Konzentration im Saft.

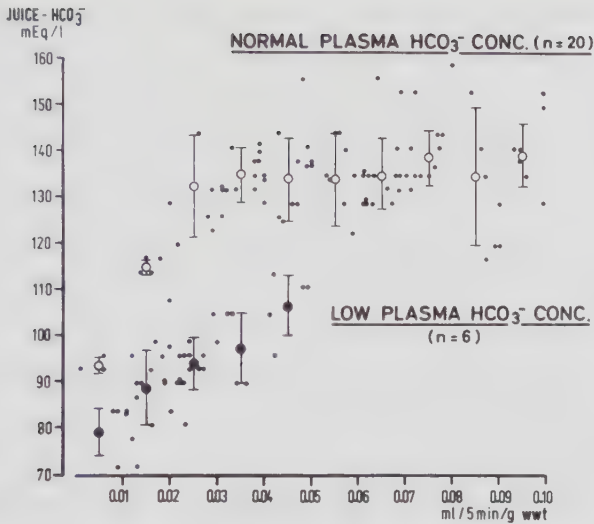


Abb. 10: Beziehung zwischen Sekretionsrate (ml/5min/gwwt) und der jeweiligen Bikarbonatkonzentration im Pankreassaft bei durch HCO_3^- - Substitution konstant gehaltenem Plasmabikarbonat (20-28 mEq/l) bzw. bei erniedrigtem ohne HCO_3^- - Substitution. Die Substitution erfolgt über eine i.a. Infusion von NaHCO_3 (3 mEq/h) bzw. zusätzlichen Einzelinjektionen je nach Ausgangswert. Die Punkte stellen die HCO_3^- - Konzentrationen der jeweiligen Saftfraktionen dar, die bei 20 bzw. 6 verschiedenen Experimenten während des ersten Sekretionsreizes mit Sekretin (0,5 - 2 klin. E) gewonnen wurden. Die Symbole $\bigcirc$ bedeuten die Mittelwerte mit Standardabweichung der Einzelkonzentrationen innerhalb des jeweiligen, auf der Abszisse aufgetragenen Sekretionsbereiches.

von HCO_3^- - substituierten und nicht - substituierten Experimenten läßt sich die Abhängigkeit der Saft- und HCO_3^- - Sekretion vom Plasmabikarbonat darstellen. Die Mittelwerte der Saftsekretionsraten (ml/5min) von unsubstituierten Versuchen ($n = 9$) betragen $0,98 \text{ ml/5min} \pm 0,32$; die entsprechenden Werte bei substituierten Experimenten ($n = 10$) liegen bei $1,65 \text{ ml/5min} \pm 0,38$. Es ergibt sich daraus, daß die Saftsekretionsrate bei niedrigem Plasmabikarbonat nur etwa 60 % der Sekretion bei normal hohem Bikarbonat erreicht.

Ordnet man innerhalb der beiden Kollektive jeder Bikarbonatkonzentration im Saft eine Saftsekretionsrate, bezogen auf das Organgewicht (ml/5min/g wwt), zu, so zeigt sich, daß bei gleichen Saftsekretionsraten die Bikarbonatkonzentration im Saft bei normal hohem Plasmabikarbonat signifikant höher liegt (Abb.10).

ARTERIO - VENÖSE DIFFERENZEN

Es wurde bei den entsprechenden Versuchen jeweils direkt vor den Versuchsperioden (also bei Basalsekretion) und 10 Minuten nach Sekretininjektion arterielles und venöses Blut entnommen und Blutgas analytisch nach der Methode von Astrup untersucht.

In der folgenden Tabelle sind nun die errechneten Mittelwerte von 23 Versuchen angegeben. Es handelt

sich hier um ein Kollektiv, bei dem nur die Experimente verwendet wurden, bei denen die Begleitparameter (pH, Perfusionsdruck, Organtemperatur, O_2 - Sättigung des Blutes, äußerer Aspekt des Organs) im Normbereich lagen. Außerdem wurden nur Versuche in das Kollektiv aufgenommen, bei denen die Stimulierung durch eine einzelne Sekretininjektion erfolgte; solche mit Sekretininfusion wurden nicht berücksichtigt, da hier zwischen den einzelnen Phasen keine Basalbedingungen zu erreichen sind.

Es zeigt sich, daß die mittlere venöse Bikarbonatkonzentration unter Ruhebedingungen signifikant um 2,0 mEq/l ($p < 0,0025$) über dem arteriellen Wert liegt. Nach der Stimulierung des Organs nimmt die arteriovenöse Differenz auf 0,8 mEq/l ($p < 0,05$) ab. Die poststimulatorische Nettoabnahme der venösen HCO_3^- - Konzentration beträgt 3,27 mEq/l ($p < 0,0025$).

Der venöse pCO_2 liegt in Ruhe um 3,45 mmHg ($p < 0,005$) und nach Reiz um 1,39 mmHg ($p < 1,5$) über dem arteriellen Wert. Die Nettoabnahme des venösen pCO_2 nach Stimulation ist mit 1,94 mmHg zwar nicht signifikant ($p < 0,1$), doch weist sie darauf hin, daß zum Zeitpunkt gesteigerter Sekretion eher weniger CO_2 als unter Basalbedingungen frei wird (Tab. 1a u. b).

Die arteriovenöse Differenz der H^+ - Ionenkonzentration ist vor und nach Reiz signifikant; poststimulatorisch steigt die arteriovenöse Differenz der H^+ - Ionenkonzentration um etwa 100 % (von 0,022 auf 0,041). Der Basenüberschuß ist nach Reiz signifikant erniedrigt.

ACID-BASE ANALYSIS OF PERFUSATE

	arterial Line		venous outflow	
	at rest	poststimulatory	at rest	poststimulatory
HCO_3^- [mEq/l]	22.94 ± 3.8	22.30 ± 3.1	24.98 ± 4.2	21.44 ± 3.1
p CO_2 [mmHg]	33.4 ± 5.1	33.6 ± 4.6	36.9 ± 5.4	34.9 ± 5.4
pH	7.46 ± 0.07	7.44 ± 0.04	7.43 ± 0.09	7.40 ± 0.05
BASE EXCESS	1.53 ± 3.8	-0.32 ± 3.1	1.06 ± 3.8	-1.79 ± 3.3

Values as $\bar{x} \pm \text{SD}$ (n=19)

Tab. 1a: Die angegebenen Werte sind Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung von Messungen aus 19 verschiedenen Experimenten. Die Entnahmen erfolgten vor Stimulation unter Basalbedingungen (at rest) und 10 Minuten nach Stimulation (1 - 2 klin. E Sekretin i.a.).

ACID BASE ANALYSIS OF PERFUSATE

	POSTSTIMULATORY DIFFERENCES [$\bar{x}_D$]		av-DIFFERENCES [$\bar{x}_D$]	
	arterial Line	venous outflow	at rest	Poststimulatory
HCO ₃ ⁻ [mEq/l]	\0.63 p < 0.2	\3.27 p < 0.0025	/2.0 p < 0.0025	\0.8 p < 0.15
p CO ₂ [mmHg]	\0.07 p < 0.49	\1.94 p < 0.1	/3.45 p < 0.005	/1.39 p < 0.15
pH	\0.017 p < 0.0125	\0.031 p < 0.0025	\0.022 p < 0.0005	\0.041 p < 0.0005
BASE EXCESS	\1.84 p < 0.0125	\2.86 p < 0.0005	\0.468 p < 0.25	\1.479 p < 0.0025

STUDENT-T-TEST for paired data (n=19)

Tab. 1b: In dieser Tabelle werden die nach Paaranalyse des Student - t - Testes ermittelten Differenzen des arteriellen und venösen Blutes vor und nach Reiz bzw. die arteriovenösen Differenzen der angegebenen Parameter vor und nach Reiz aufgeführt. Die Pfeile geben die Zu- bzw. Abnahme der Meßgrößen an.

BIKARBONATBILANZIERUNG

Bei einem Plasmabikarbonat von 18-24 mEq/l beträgt die poststimulatorische Bikarbonatsekretion $67,9 \pm 25,8 \%$ ($n = 28$) des aus der Abnahme der HCO_3^- - Konzentration im Plasma und der Gesamtplasmamenge errechneten Bikarbonatverbrauchs unter Berücksichtigung der zur Konstant-erhaltung des Plasmaspiegels notwendigen HCO_3^- - Substitution. Bei diesen Berechnungen kann die aus der mit 5 Vol.-% CO_2 durchgeführten Begasung entstandene Bikarbonatmenge aus Gründen des chemischen Gleichgewichts der Reaktion $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ vernachlässigt werden. Bei niederem Plasmabikarbonat von etwa 8 - 12 mEq/l übersteigt die Bikarbonatsekretion die Bikarbonatabnahme im Plasma um $320 \pm 194 \%$ ($n = 11$). Unter diesen unphysiologischen Bedingungen scheint die Entstehung von HCO_3^- aus gasförmig gelöstem CO_2 doch eine wesentliche Rolle zu spielen.

DAS VERHALTEN DER SAFTSEKRETIONSRATE UND DER BIKARBONATKONZENTRATION IM SAFT BEI BEGASUNG MIT VERSCHIEDENEM pCO_2

Die Begasung erfolgte durch fertige Gasgemische mit verschiedenem O_2/CO_2 - Verhältnis. Es wurden dazu unter 200 atü Druck stehende Stahlgasflaschen der

Firma Linde verwendet. Das Gas wurde über ein Reduzierventil und eine Waschflasche in die Oxygenatoren geleitet. Folgende Gasgemische wurden verwendet (O₂ : CO₂ in Vol.%) :

100 : 0; 95 : 5; 90 : 10; 80 : 20

Da nach den Vorstellungen von Case et al. und Schulz et al. CO₂ entweder Substrat oder Transportform der HCO₃⁻ - Sekretion ist, müßte sich eine Steigerung des plasmatischen pCO₂ auf die Bikarbonatsekretion auswirken. Bei Begasung unter Barometerdruck gilt folgende Beziehung zwischen dem CO₂-Anteil des Gasgemisches und dem physikalisch gelösten CO₂:

$$\text{CO}_2 [\text{mmol/l}] = \frac{P \cdot \alpha \cdot \text{CO}_2 \cdot 1000}{760 \cdot 22,4 \cdot 100}$$

P = Barometerdruck; α = Löslichkeitskoeffizient von CO₂; CO₂ = prozentualer CO₂-Anteil (Volumen) des Gasgemisches.

Begast man nun abwechselnd mit O₂/CO₂ - Gemischen mit hohem bzw. niedrigem CO₂-Anteil (z.B. 5 Vol.% und 20 Vol.%), so wird in den Phasen mit hohem pCO₂ die Saft- und Bikarbonatsekretion nicht gesteigert, obwohl der pCO₂ im Pankreassaft in ähnlicher Weise wie im Perfusat entsprechend dem pCO₂ des Gasgemisches ansteigt. Im Verlauf der Versuche zeigt sich eine stetige Abnahme der Bikarbonatkonzentration im Saft trotz annähernd gleichbleibender Saftsekretionsrate und konstantem Plasmabikarbonat. Die Begasung mit 10 oder 20 Vol.% CO₂ führt zu einer respiratorischen Azidose

(7,05 - 7,2) im Perfusat, die jedoch keinen meßbaren Einfluß auf die Volumen- und Bikarbonatsekretion bzw. das pH im Pankreassart hat (Abb. 11 und 12).

Wechselet man bei der Begasung zwischen Phasen mit 100 Vol.% O_2 und 5 Vol.% CO_2 /95 Vol.% O_2 ab, so ergibt sich bei gleichbleibender hydrokinetischer Stimulierung folgendes: primär nimmt bei 100 Vol.% O_2 der pCO_2 im Plasma rasch ab. Auf Grund des chemischen Gleichgewichtes zwischen CO_2 und HCO_3^- fällt bei fortgesetzter Entnahme von CO_2 in reiner O_2 -Atmosphäre die plasmatische HCO_3^- - Konzentration konsekutiv ab; die Abhängigkeit der Bikarbonatsekretion vom pCO_2 ist somit bei dieser Versuchsanordnung nicht zu differenzieren. Aus der Abnahme des Plasmabikarbonats resultiert die rasche Reduktion der Saft- und Bikarbonatsekretion bei 100 Vol.% O_2 (siehe Abb. 9a).

Vergleicht man die einander entsprechenden Sekretionsraten von Phasen mit hohem pCO_2 (20 Vol.% CO_2 - Begasung) und normalem pCO_2 (5 Vol.% CO_2 - Begasung) paarweise im Student - t - Test, so zeigt nur eines von acht Vergleichspaaren eine signifikante Steigerung der Saftsekretion bei Wechsel von 5 auf 20 Vol.% CO_2 - Begasung. Die Bikarbonatkonzentration und -sekretion nimmt in keinem Fall signifikant zu (Tab. 2).

Umgekehrt kommt es beim Wechsel von hohem (20 Vol.% CO_2 - Begasung) zu normalem (5 Vol.% CO_2 - Begasung) pCO_2 nur bei einem von drei Vergleichspaaren zu einer signifikanten Abnahme der Bikarbonatsekretion, die je-

doch in erster Linie auf die im Laufe eines Experiments auftretende regelmäßige Abnahme der Bikarbonatkonzentration im Pankreassaft zu beziehen ist (siehe Abb. 7 u. 8). Hierauf ist auch die viermalige signifikante Abnahme der HCO_3^- - Konzentration in Tabelle 2 zurückzuführen.

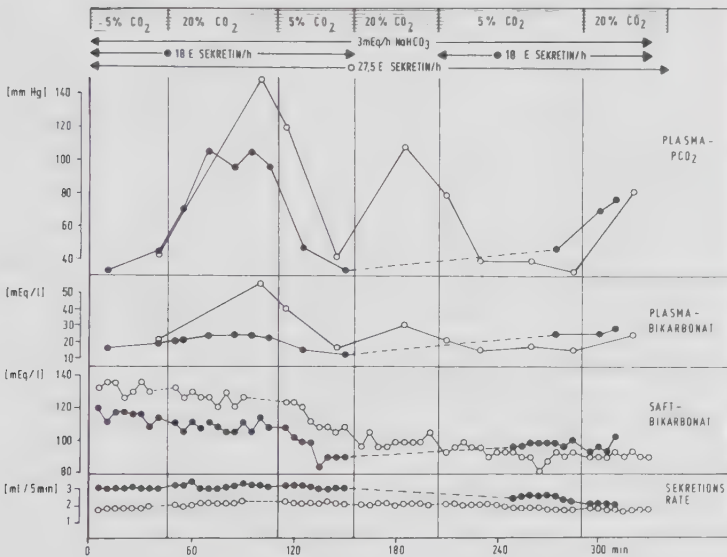


Abb. 11: Darstellung zweier exemplarischer Versuche mit wechselweiser Begasung durch Gasgemische von 5 Vol.-% CO₂/95 Vol.-% O₂ bzw. 20 Vol.-% CO₂/80 Vol.-% O₂.

Die gestrichelte Linie (•-----•) soll eine Unterbrechung des Versuchsablaufes und eine Dehnung des Zeitmaßstabes zur besseren Darstellung korrespondierender Versuchsphasen andeuten.

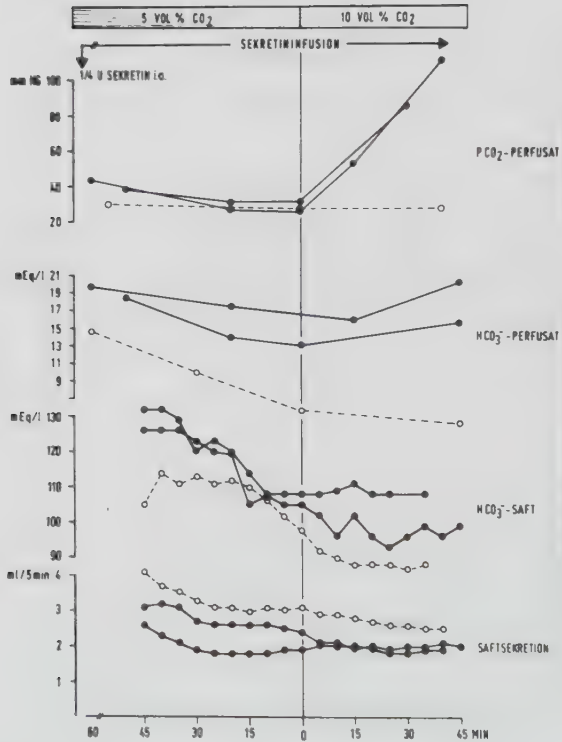


Abb. 12: Darstellung zweier Versuche mit wechselnder Begasung. In der ersten versuchsperiode erfolgt die Begasung mit 5 Vol.% CO₂/95 Vol.% O₂, anschließend mit 10 Vol.% CO₂/90 Vol.% O₂. Die offenen Symbole mit gestrichelter Linie zeigen einen Kontrollversuch mit durchgehender Begasung mit 5 Vol.% CO₂/95 Vol.% O₂.

PERFUSAT	ERHÖHUNG des pCO_2		ERNIEDRIGUNG des pCO_2	
	Zunahme	Abnahme	Zunahme	Abnahme
Pankreassaft				
Sekretionsrate ml/5 min	⊕ + +	⊖ - - -	+ +	-
HCO_3^- -Sekretion mEq/5 ml	+ +	⊖ - - - -		⊖ - -
HCO_3^- -Konzentration mEq/l	+	⊖ ⊖ ⊖ ⊖ - -		⊖ - -

Tab 2: Verhalten verschiedener Parameter bei Erhöhung bzw. Erniedrigung des pCO_2 . Aus den Einzelfraktionen (n = 6-8) der zu vergleichenden versuchsperioden wurde nach dem Student - t - Test für gepaarte Werte die Signifikanz errechnet und bei dem + bzw. - Symbol mit ⊖ angegeben.

DIE WIRKUNG VON ACETAZOLAMID

Die Versuche wurden bei konstanter Sekretininfusion durchgeführt. Vor Hemmung der Carboanhydrase (CAH) durch Acetazolamid (Diamox^R) diente als Kontrollperiode das 'steady state' unter Carbogenbegasung (5 Vol.% CO₂) und Sekretinstimulierung (6 klinE/h). Bei sonst völlig gleichbleibenden Bedingungen wurden dann 250 mg Acetazolamid intraarteriell injiziert, nach zehn Minuten weitere 250 mg; aus den beiden Injektionen resultiert eine Endkonzentration von Acetazolamid im Perfusat von etwa $5 \cdot 10^{-3}$ mol. Nach der zweiten Injektion trat keine weitere Verminderung der Saftsekretionsrate auf, so daß daraus geschlossen werden kann, daß die erste Injektion bereits die Carboanhydrase maximal blockiert hat.

Es zeigt sich, daß nach Acetazolamidinjektion eine 60 - 70%ige Hemmung der Saft- und Bikarbonatsekretion auftritt (Abb.13).

Die restliche Bikarbonatsekretion soll nach Warren in einer unkatalysierten Reaktion aus plasmatischem CO₂ entstehen. Das durch den Zellstoffwechsel erzeugte CO₂ sei nach Markierungsversuchen von Case et al. zu 5 % an der Bikarbonatsekretion beteiligt. Sollte es eine unkatalysierte Produktion von HCO₃⁻ aus CO₂ + H₂O geben, so wäre aber eine Abhängigkeit der Bikarbonatsekretion vom pCO₂ zu for-

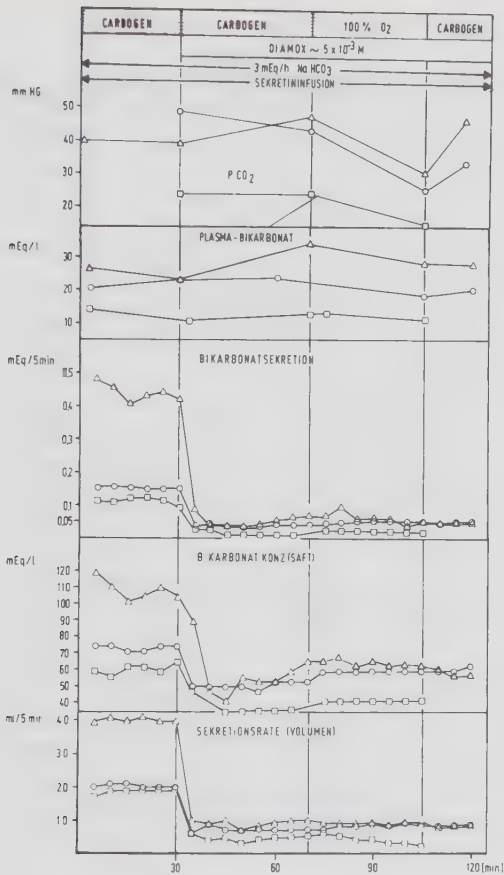


Abb. 13: Zusammenstellung dreier versuche mit Acetazolamid (Diamox^R) und wechselnder Begasung unter Aufrechterhaltung eines konstanten Plasmabikarbonat-spiegels durch Substitution (Injektion und infusion von NaHCO_3). In zwei Experimenten wurde die HCO_3^- - Konzentration im Perfusat in einem hochnormalen Bereich, in einem Versuch auf einen niederen Spiegel eingestellt, um gegenüber Änderungen des pCO_2 ein empfindliches System zu haben.

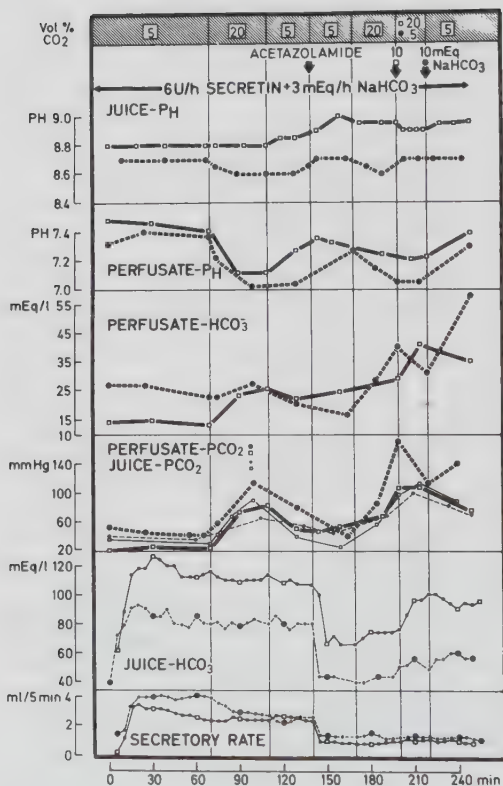


Abb. 14: Die Abhängigkeit der hydrokinetischen Pankreasfunktion vom pCO₂ nach maximaler Carboanhydrasehemmung.

↓ : Anhebung der plasmatischen HCO₃⁻ - Konzentration auf physiologisch hohe Werte;

●—● : Begasung mit 5 Vol.% CO₂

○—○ : Begasung mit 20 Vol.% CO₂

In beiden Fällen war der pCO₂ hoch und ohne Effekt auf die Bikarbonatsekretion.

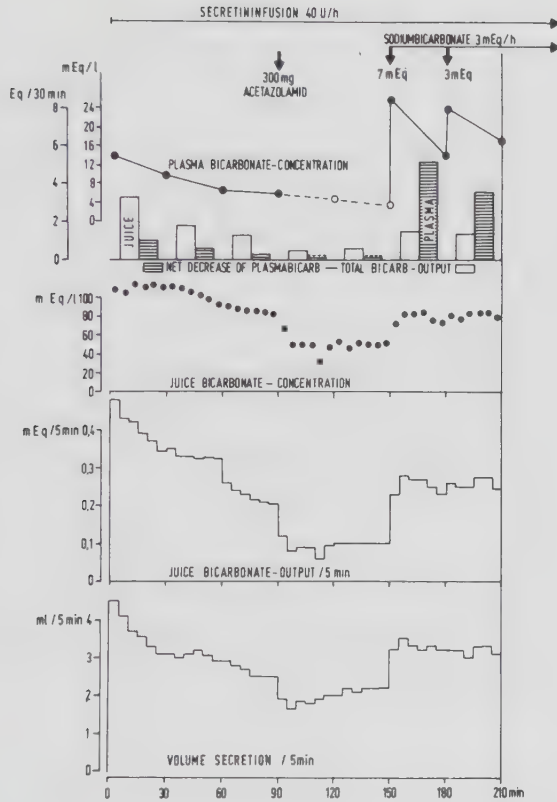


Abb. 15: Darstellung eines exemplarischen Versuches mit Acetazolamid (Diamox^R) bei extrem niederem Plasmabikarbonat. Ein Anstieg der Bikarbonatkonzentration im Saft nach Erhöhung der Plasmabikarbonatkonzentration tritt trotz maximaler Carboanhydrasehemmung auf. Die prozentuale Hemmung der Saft- und HCO_3^- -Sekretion bei niederem Plasmabikarbonat ist vergleichbar mit der bei normaler plasmatischer HCO_3^- -Konzentration.

dern.

Bei einem Versuch (a—der Abb. 13) wurde die Plasmabikarbonatkonzentration in einem niederen Bereich (10 - 12 mEq/l) gehalten; die CAH (Carboanhydrase) wurde maximal gehemmt, der $p\text{CO}_2$ wurde durch weitere O_2 - Begasung reduziert: es kommt zu keiner weiteren Änderung der HCO_3^- - Sekretion innerhalb der nächsten 30 Minuten (siehe Abb. 13).

Wurde umgekehrt nach Hemmung der CAH mit Acetazolamid der plasmatische $p\text{CO}_2$ durch Begasung mit 20 Vol.% CO_2 auf Werte von 70 - 150 mmHg erhöht (Abb. 14), so blieb die Saft- und Bikarbonatsekretion unverändert, obwohl im Saft der $p\text{CO}_2$ von 30 auf 60 mmHg bzw. von 68 auf 92 mmHg anstieg (Abb. 14). Im allgemeinen zeigt der $p\text{CO}_2$ im Saft ein paralleles Verhalten zu dem im Plasma, liegt jedoch um etwa 10 - 40 mmHg darunter. Das pH im Saft bleibt unverändert, während es im Plasma bei Begasung mit erhöhtem CO_2 -Anteil abfällt (Abb. 14).

Wird das Plasmabikarbonat durch Zugabe von HCO_3^- in den Pool deutlich angehoben, bei maximaler Hemmung der CAH und Begasung mit 5 bzw. 20 Vol.% CO_2 (Abb. 14), so ergibt sich ein CAH- und $p\text{CO}_2$ - unabhängiger Anstieg der Bikarbonatsekretion (Abb. 14 und 15).

In Abb. 14 wären die plasmatischen HCO_3^- - Konzentrationen im physiologischen Bereich während der CAH - Hemmung, trotzdem gelangt bei einer Bolusinjektion von exogenem NaHCO_3 Bikarbonat in den Pankreassaft. Deutlicher wird dieser Effekt bei niedrigerem Ausgangsniveau des Plasma-

bikarbonates: in Abb. 15 wird durch supramaximale Stimulierung mit Sekretin ein Abfall des Perfusatbikarbonates auf nicht mehr meßbare Werte erzielt, Saft- und Bikarbonatsekretion nehmen ab. Trotzdem besteht noch ein deutlicher weiterer Hemmerfekt durch Acetazolamid. Durch Zugabe von NaHCO_3 in das Perfusat wird eine sofortige Zunahme der Saft- und Bikarbonatsekretion erreicht, die nun weder über einen vermehrten CO_2 -Umsatz via CAH noch durch CO_2 selbst induziert sein kann. Dazu kommt, daß die Ausschöpfung des HCO_3^- - Pools im Perfusat (schraffierte Säulen) deutlich über der Gesamtbikarbonatsekretion liegt.

Die Schnelligkeit des Anstiegs der HCO_3^- - Sekretion und der quantitative Vergleich der Konzentrationsänderungen von HCO_3^- und CO_2 im Perfusat mit der sezernierten HCO_3^- - Menge deuten auf eine Abhängigkeit der Bikarbonatsekretion von der Anionenkonzentration im Perfusat hin.

D I S K U S S I O N

Bei der Isotonie von Blutplasma und Pankreassaft, wie auch der konstanten Anionen- ($\text{HCO}_3^-; \text{Cl}^-$) und Kationen- ($\text{Na}^+; \text{K}^+$) bei basaler und Sekretin-stimulierter Sekretion liegt der Schluß auf eine passive H_2O - Sekretion nahe. Daß H_2O und Elektrolyte ein paralleles Sekretionsverhalten zeigen, ergibt sich aus der Konstanz der Ionenkonzentration bei Änderung der Sekretionsrate. Würde sich die Konzentration eines der genannten Ionen ändern, so wäre das ein Hinweis auf eine Dissoziation der Elektrolyt- und H_2O -Sekretion. Nach Sekretinreiz zeigen aber weder Na^+ noch K^+ eine Änderung in ihrer Konzentration (Case et al. (8)). Die HCO_3^- - Konzentration geht jedoch der Saftsekretion parallel, d.h. bei einer Mehrsekretion von H_2O wird disproportional mehr HCO_3^- sezerniert, im Gegensatz zu einer proportionalen Na^+ - und K^+ - Ausscheidung. Cl^- - Ionen verhalten sich hingegen zur Bikarbonatsekretion reziprok, d.h. die Chloridkonzentration ist bei niederer H_2O - Sekretion hoch und bei voluminöser Saftsekretion gering. Aus diesem Grund kann das Chloridion die H_2O - Sekretion kaum wesentlich beeinflussen, lediglich die Summe der beiden Anionen bleibt wie bei den Kationen konstant, d.h. die H_2O - Sekretion geht der Ausscheidung der Summe von HCO_3^- und Cl^- parallel.

Case et al. (9), Birnbaum und Hollander (7) und Dreiling et al. (13) postulieren, daß neben der Na^+ - Sekretion der

aktive, transmembranöse HCO_3^- - Transport die H_2O - Sekretion beeinflusst. Als Hinweis dafür wurde vor allem die parallele Kinetik der Saft- und Bikarbonatsekretion angeführt. Da aber bei kontinuierlicher hydrokinetischer Stimulierung, konstanter Sekretionsrate und unveränderten Perfusatparametern wie pH, pCO_2 und Plasmabikarbonat die Bikarbonatsekretion im Laufe der mehrstündigen Perfusionsdauer langsam abfällt (siehe Abb. 8), kann das Anion HCO_3^- selbst nicht als das hauptverantwortliche Vehikel für den passiven H_2O - Transport angesehen werden, sondern nur die Konstanz der Anionensumme.

Möglicherweise ändert sich die Membranpermeabilität für HCO_3^- bzw. die intrazelluläre Bikarbonatsynthese der dukturellen Zellen im Lauf der Perfusion durch beginnende ödematöse Veränderungen. Bei unveränderter K^+ - Konzentration im Pankreassaft scheidet eine allgemeine Permeabilitätsstörung der luminalen Zellmembran aus. Demgegenüber sind die Konzentrationen von Na^+ in den einzelnen Saftfraktionen immer gleich, so daß auf Grund der völlig äquivalenten und unveränderten Sekretion von Na^+ und H_2O anzunehmen ist, daß Na^+ in gleicher Weise wie HCO_3^- für den H_2O - Transport verantwortlich ist.

Die Abnahme der HCO_3^- - Konzentration wäre dann als Effekt der fortgeschrittenen Perfusionsdauer mit Beeinträchtigung der limitierenden maximalen HCO_3^- - Diffusionsgeschwindigkeit an den Zellmembranen zu erklären, während für die anderen An- und Kationen diese Behinderung nicht bestehen dürfte.

In der initialen und terminalen Sekretionsphase einer

einmaligen Sekretinstimulierung tritt eine Dissoziation der Saft- und Bikarbonatkonzentration auf. Die Bikarbonatkonzentration erreicht ihr Maximum erst 4 - 6 Minuten nach dem der Volumensekretion. Über den größten Zeitraum jeder poststimulatorischen Sekretionsperiode verläuft die Kinetik der Saftsekretionsrate (ml/Zeiteinheit) und der HCO_3^- - Konzentration gleichsinnig; dann aber geht die Parallelität der HCO_3^- - und Volumensekretion verloren. Die Saftsekretionsrate fällt steiler ab als die Bikarbonatkonzentration, d.h. die gesamte sezernierte HCO_3^- - Menge/Zeiteinheit nimmt stärker als die Volumensekretion ab. Nach der Exchange - Theorie wäre dieses Verhalten bei der verlangsamten duktulären Strömungsgeschwindigkeit durch eine verstärkte Bikarbonatrückresorption im Gangsystem zu erklären. Das zum Bikarbonat inverse Verhalten der Chloridionen stützt diese Theorie. Die Dissoziation von Saft- und Bikarbonatsekretion unmittelbar nach Sekretinreiz kann nicht als Wirkung eines duktularen Exchange - Mechanismus gedeutet werden, da ja die duktulare Strömungsgeschwindigkeit initial maximal ist. Eine Erklärung dafür geben folgende Überlegungen: es wird davon ausgegangen, daß die Bikarbonat- und H_2O - Sekretion auf Grund ihres kausalen Zusammenhanges nach Stimulation gleichzeitig einsetzen. Die Bikarbonatkonzentration wird aber durch das im Gangsystem befindliche Basalsekret mit seiner hohen Protein- und niederen HCO_3^- - Konzentration verändert. Je nach dem quantitativen Mischungsverhältnis des intraduktulären Basalsekrets und der Menge und Beschaffenheit des stimulierten Primärsekretes stellt

sich zunächst eine niedrigere HCO_3^- - Endkonzentration ein. Mit zunehmender duktilärer Spülung nimmt die Vermischung mit Basalsekret ab und die wahren Konzentrationsverhältnisse werden deutlich. Die initiale Dissoziation der Volumen- und Bikarbonatsekretion wäre also nur ein sekundärer, duktilärer "washing out" - Effekt und nicht durch unterschiedliches primäres Sekretionsverhalten bedingt. Dafür spricht auch die zeitliche Korrespondenz der Konzentrationsänderungen von Protein und Bikarbonat. (Abb. 6)

Die deutliche Korrelierung der HCO_3^- - und Saftsekretion (Abb. 10), auf die Birnbaum und Hollander (6), Case et al. (9), sowie Dreiling und Janowitz (13) hinwiesen, besteht über einen weiten Sekretionsbereich (etwa von 0,8 - 5 ml/5 min) und entspricht dem horizontalen Kurvenabschnitt der Abbildung 6. Nimmt die Saftsekretionsrate unter die Grenze von 0,03 ml/5 min/g wwt ab, so fällt die HCO_3^- - Konzentration in Form einer Exponentialfunktion ab. Als Erklärung bietet sich eine duktiläre Rückdiffusion bei niedriger Stromungsgeschwindigkeit des Saftes im Gangsystem an.

Abb. 10 zeigt, daß bei gleicher Saftsekretionsrate die Bikarbonatkonzentrationen im Saft bei substituierten Versuchen mit normal hohem Plasmabikarbonat

höher liegen als die bei unsubstituierten Experimenten mit erniedrigtem Plasmabikarbonat. Dieses Verhalten weist auf eine Abhängigkeit der HCO_3^- - Konzentration im Saft von der Plasmabikarbonatkonzentration hin. Voraussetzung hierfür ist, daß die duktiläre Diffusion von Bikarbonat bei gleicher Stromungsgeschwindigkeit des Pankreassaftes im Gangsystem nur vom Konzentrationsgradienten abhängt.

Für die Bikarbonatsekretion stehen HCO_3^- - Anionen und physikalisch gelöstes, gasförmiges CO_2 im Plasma zur Verfügung. Das durch Begasung zugeführte CO_2 geht nach der Formel $\text{CO}_2 \text{ gelöst [mmol/l]} = \alpha \cdot p\text{CO}_2$ in Lösung, wobei α der Löslichkeitskoeffizient und $p\text{CO}_2$ der Partialdruck von CO_2 ist. Das physikalisch gelöste CO_2 wird gemäß der Henderson-Hasselbalch-Gleichung $\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}$ zu einem Teil in Bikarbonat übergeführt.

Hieraus ergibt sich, daß bei einer Plasmabikarbonatkonzentration von 24 mEq/l und Begasung mit 5 Vol.-% CO_2 etwa 4% der HCO_3^- - Konzentration aus physikalisch gelöstem CO_2 stammen. Die molare Konzentration des CO_2 liegt unter physiologischen Bedingungen bei etwa 5% der HCO_3^- - Konzentration. Allein dieser Vergleich läßt die Rolle des CO_2 als Substrat der Bikarbonatsekretion fraglich erscheinen. Diese Aussage wird durch die Tatsache unterstützt, daß nach Stimulierung durch Sekretin die HCO_3^- - Konzentration im Saft parallel zur Plasmabikarbonatkonzentration abfällt, während sich der $p\text{CO}_2$ bei Begasung

mit 5 Vol.% CO_2 nur unwesentlich ändert (Abb. 9).

Begast man mit 100 Vol.% O_2 , so wird ständig CO_2 gemäß $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \uparrow$ aus dem chemischen Gleichgewicht entfernt; dementsprechend fallen die Bikarbonatkonzentrationen schneller als bei Begasung mit 5 Vol.% CO_2 /95 Vol.% O_2 ab, und zwar sowohl im Plasma als auch im Pankreassaft.

Beträgt die Plasmabikarbonatkonzentration 18 - 24 mEq/l, so liegt die Bikarbonatsekretion im Saft bei $67,9 \pm 25,8 \%$ ($n = 28$) der Nettoabnahme des Bikarbonats im Plasma. Bei dieser Bilanzierung wurden Einflüsse durch gasförmiges CO_2 wegen seines rechnerisch geringen Anteils am gesamten $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ - Pools unberücksichtigt gelassen. Da die Abnahme des Bikarbonats im Plasma signifikant höher ist als die Bikarbonatsekretion und das physikalisch gelöste CO_2 nur 5% der HCO_3^- - Konzentration beträgt, ist es unter physiologischen Bedingungen unwahrscheinlich, daß das physikalisch gelöste CO_2 einen wesentlichen Einfluß auf die Bikarbonatsekretion hat.

Bei niedrigem Plasmabikarbonat ist demgegenüber die Bikarbonatsekretion um $320\% \pm 194\%$ ($n = 9$) größer als die Abnahme der Bikarbonatmenge im Plasma. Da durch Sekretion ständig weiter Bikarbonat entzogen wird, ist das Gleichgewicht der Reaktion $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \rightarrow$ wahrscheinlich weit nach rechts verschoben, und es ist anzunehmen, daß unter diesen extremen Bedingungen HCO_3^- aus physikalisch gelöstem CO_2 entsteht.

Rawls et al. (21) fanden, daß Änderungen des Säure-Basenhaushalts am narkotisierten Hund (z. B. respiratorische Azidose mit erhöhtem $p\text{CO}_2$ und normalem Plasmabikarbonat) Auswirkungen auf die Pankreassekretion haben. Hieraus schloß er, daß das plasmatische CO_2 eine wichtige Funktion bei der Bikarbonatsekretion innehaben müsse. Es wurde eine Hydratation oder Hydroxillierung des CO_2 postuliert. Wegen eines erhöhten venösen $p\text{CO}_2$ nach Sekretinreiz kamen Case et al. (10) zu der Auffassung, daß H^+ - Ionen an der kontraluminale Zellseite liberiert würden und mit plasmatischen HCO_3^- - Anionen $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ bilden; dieses CO_2 stelle das Substrat oder die Transportform des sezernierten Bikarbonats dar. Schulz et al. (26) konnten allerdings nur in 2 von 9 Versuchen eine Steigerung der Bikarbonatsekretion mit hohem $p\text{CO}_2$ erreichen.

Nachdem schon die molaren Konzentrationsvergleiche von physikalisch gelostem CO_2 und Bikarbonat die Entstehung des duktilären Bikarbonats aus plasmatischem CO_2 unwahrscheinlich gemacht haben, zeigen die Experimente mit hohem $p\text{CO}_2$ (Abb. 11,12) eindeutig, daß eine Steigerung des plasmatischen $p\text{CO}_2$ um 200 - 400 % (80 - 150 mmHg) die Bikarbonatsekretion nicht beeinflusst. Da durch iatrogene Erhöhung des Plasmabikarbonats unter hohen Partialdrücken von CO_2 die Sekretionsleistung angehoben werden kann, ergibt sich, daß ein fehlender CO_2 - Effekt nicht auf einer Limitierung der membranösen Transportkapazität für Bikarbonat beruht. Bei einer Umsatzgeschwindigkeit

der CAH von $1000 \mu\text{mol}/\text{min}$ (Maren 19) kommt auch diesem Syntheseweg keine limitierende Bedeutung zu.

Wäre physikalisch gelöstes, plasmatisches CO_2 das Substrat der Bikarbonatsekretion, so wäre bei dauernder CO_2 - Zufuhr durch Begasung ein ständiger Vorrat an CO_2 vorhanden, so daß der Bikarbonatpool im Perfusat unangestastet bleiben könnte. Wie oben bereits ausgeführt, ist das jedoch nicht der Fall (Abb. 9). Aus den in Tabelle 2 aufgeführten Parametern vor und nach hydrokinetischer Stimulation lassen sich die molaren Konzentrationsänderungen berechnen. Bei Betrachtung der poststimulatorischen arteriovenösen Differenzen zeigt sich für HCO_3^- eine Abnahme der Konzentrationsdifferenz von $2,0 \text{ mEq}/\text{l}$ ($p < 0,0025$) unter Basalbedingungen auf $0,8 \text{ mEq}/\text{l}$ ($p < 0,15$). Die a.-v. Differenz der H^+ - Ionenkonzentration nimmt um $0,003 \mu\text{mol}/\text{l}$ und die des physikalisch gelösten CO_2 um $42 \mu\text{mol}/\text{l}$ (errechnet aus dem $\Delta p\text{CO}_2$) zu. Im Vergleich zu den Bedingungen vor Sekretinreiz ergibt sich eine signifikante Nettoabnahme der HCO_3^- - Konzentration um $2,8 \text{ mEq}/\text{l}$, ein nicht signifikanter Abfall des physikalisch gelösten CO_2 um $61 \mu\text{mol}/\text{l}$ und eine signifikante Zunahme der H^+ - Ionenkonzentration um $0,0027 \mu\text{mol}/\text{l}$. Der Rückgang der HCO_3^- - Konzentration unter hydrokinetischer Stimulierung beträgt fast das Fünzigfache der Abnahme des physikalisch gelösten CO_2 . Würde, gemäß der Vorstellung von Case et al. (10), Bikarbonat an der kontraluminalen Membran in CO_2 übergeführt, so ergäbe sich rechnerisch aus der gemessenen HCO_3^- - Abnahme ein Anstieg des $p\text{CO}_2$ um etwa 26 mmHg.

Dieser Wert müßte im venösen Blut nicht in voller Höhe in Erscheinung treten, da ein Teil des CO_2 transmembranös in die Zelle transportiert wird. Man würde aber nach der Vorstellung von Case eine Nettozunahme des venösen pCO_2 erwarten, da eine quantitative Abdiffusion in die Zelle unwahrscheinlich ist. Nach den vorliegenden Versuchsergebnissen ergibt sich jedoch im Gegensatz hierzu eine Abnahme des venösen pCO_2 nach hydrokinetischer Stimulation. Die HCO_3^- - Entnahme kann durch die a.-v. Differenzen vor und nach Sekretinreiz, oder durch die Abnahme der venösen Bikarbonatkonzentration unter Berücksichtigung des Minutenvolumens bestimmt werden. Bei einer Differenz von 2,8 mEq/l und einem Flow des Perfusats von 30 ml/min beträgt die HCO_3^- - Entnahme 84 $\mu\text{Eq/min}$. Setzt man diesen Wert in Beziehung zur mittleren HCO_3^- - Sekretion unter den gleichen Versuchsbedingungen (1,65 $\mu\text{Eq/min}$), so ergibt sich für ein mittleres Organgewicht von 50 g eine Sekretion von etwa 83,5 $\mu\text{Eq/min}$. Dieser kalkulatorische Vergleich soll veranschaulichen, daß HCO_3^- - Sekretion und HCO_3^- - Ausschöpfung des Perfusats in der gleichen Größenordnung liegen. Die Versuchsergebnisse und die angestellten Überlegungen sprechen gegen die Annahme einer wesentlichen Beteiligung des physikalisch gelösten CO_2 an der Bikarbonatsekretion. Postuliert man dagegen einen kontraluminalen und luminalen HCO_3^- - Transport, so braucht das CO_2 keine Rolle für die Sekretion zu spielen.

Durch die Ergebnisse der Experimente mit Acetazolamid

steht jedoch andererseits fest, daß der CAH eine große Bedeutung für die Bikarbonatsekretion zukommt. Hammersten und Jorpes (15) sahen die Aufgabe der CAH darin, das intrazelluläre Milieu konstant zu halten, d.h. das intrazelluläre pH aufrechtzuerhalten. Wird nun die CAH, die aus intrazellulärem CO_2 Bikarbonat zur Erhaltung des Zellmilieus synthetisiert, gehemmt, so könnte hierfür transzellulär transportiertes HCO_3^- verwendet werden, das damit der Sekretion entzogen ist. Für diese Überlegung spricht auch die Tatsache, daß bei maximaler Hemmung der CAH die Bikarbonatkonzentration im Saft durch Zugabe von HCO_3^- in das Perfusat angehoben werden kann. Allerdings kann die CAH - Hemmung nicht vollständig ausgeglichen werden, was durch eine Limitierung der kontraluminalen Transportgeschwindigkeit erklärbar wäre.

Kawis et al. (21) hielt die verbleibende Bikarbonatsekretion nach maximaler CAH - Hemmung durch Acetazolamid für eine unkatalysierte Reaktion der Art $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$. Auch in diesem Fall müßte die Bikarbonatsekretion bei hohem pCO_2 signifikant ansteigen, was nach den vorliegenden Versuchsergebnissen nicht zutrifft.

Messungen des pCO_2 im Perfusat und im Pankreassekret (Abb. 14) zeigen weitgehende Übereinstimmung beider Werte, d.h. es dürften an der luminalen und kontraluminalen Membran sowie im Cytoplasma etwa die gleichen CO_2 - Konzentrationen vorliegen. Somit könnte aber die CAH-abhängige oder die unkatalytische HCO_3^- - Synthese theoretisch im dukturen Lumen oder an der luminalen Zellseite (Schulz

et al.) stattdessen. In diesem Fall wäre die HCO_3^- - Synthese vom membranösen Anionentransport unabhängig und vom dukturen pH (> 8) begünstigt. Der fehlende Nachweis einer Zunahme der Bikarbonatsekretion durch hohen plasmatischen pCO_2 läßt obige Hypothesen unwahrscheinlich erscheinen. Aus Abb. 14 geht hervor, daß die Saft- und Bikarbonatsekretion bei konstanter Plasmabikarbonatkonzentration vom pH des Perfusats in einem Bereich von 7,05 - 7,45 unabhängig ist. Spielt die CAH bei der HCO_3^- - Synthese bzw. Sekretion eine entscheidende Rolle, so kann man für die Versuchsbedingungen von Abb. 14 eine Unabhängigkeit der CAH im vorgegebenen Bereich der H^+ - Ionenkonzentration annehmen. Daraus resultiert, daß die CAH auch bei hohem pCO_2 (respiratorische Azidose) ausreichend aktiv sein müßte und gemäß den Vorstellungen von Case et al. (10) und Schulz et al. (26) aus dem 2-3-fachen CO_2 - Angebot vermehrt Bikarbonat synthetisieren könnte. Da sich unter erhöhtem pCO_2 keine gesteigerte HCO_3^- - Sekretion nachweisen läßt, scheint CO_2 kein bevorzugtes Substrat der Bikarbonatsekretion zu sein.

Das aus dem chem. Gleichgewicht $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ bei hohem pCO_2 entstehende Bikarbonat wird wahrscheinlich für die Kompensation der Azidose verbraucht. Entsprechend der Bikarbonatzunahme wird eine äquivalente Menge H^+ - Ionen gebildet. Trotz der höheren plasmatischen Bikarbonatkonzentration bleibt die sonst übliche Steigerung der Bikarbonatsekretion möglicherweise deshalb aus, weil die erhöhte H^+ - Ionenkonzentration aus elektrochemischen Gründen den

Anionentransport an der kontraluminalen Membran behindert. Bei vermehrtem exogenem HCO_3^- - Angebot (Abb. 14,15) wird dieser Effekt unterdrückt, das pH steigt an und die Bikarbonatsekretion nimmt zu.

Die Erfahrungen von über 125 Perfusionsversuchen zeigen darüber hinaus empirisch, daß es nie zu einer Minderung der Saft- und Bikarbonatsekretion bei einer Abnahme des pH auf 7,35 - 7,20 gekommen ist, wenn die HCO_3^- - Konzentration im Plasma nicht wesentlich abfiel.

Nach Hemmung der CAH hat die Erhöhung des pCO_2 keinen additiven Einfluß auf die restliche, CAH - unabhängige Saft- und Bikarbonatsekretion. Da der katalysierte Anteil der Bikarbonatproduktion wegfällt, müßte die postulierte, unkatalysierte Restsekretion (Rawls et al.) CO_2 - abhängig sein. Zeigt sich entsprechend des Experiments Abb. 14 kein Einfluß auf den CAH - unabhängigen Anteil der Bikarbonatsekretion, so spricht dies gegen eine Rolle des CO_2 als Substrat der HCO_3^- - Sekretion und für einen CAH - unabhängigen transmembranösen Anionentransport. Diese Annahme wird unterstützt durch die Tatsache, daß zusätzliche, exogene HCO_3^- - Zufuhr (Abb. 14,15) trotz maximaler CAH - Hemmung die HCO_3^- - Sekretion steigert.

ER G E B N I S S E

1. Die Saft- und Bikarbonatsekretion zeigt eine logarithmische Dosiswirkungsbeziehung zu Sekretin; Schwellendosis $1/8$ klin. E, Maximum bei 8 - 16 klin. E Sekretin.
2. Die Kinetiken der Saft- und Bikarbonatsekretion entsprechen sich weitgehend; ihre initiale und terminale Dissoziation ist durch duktiläre Mechanismen (Vermischung mit Basalsekret, Rückdiffusion von HCO_3^-) erklärbar.
3. Bei kontinuierlicher oder rezidivierender hydrokinetischer Stimulierung bleibt die Volumensekretion konstant, während die HCO_3^- - Konzentration und Gesamtsekretion im Saft abfällt.
4. Die Bikarbonat- und Volumensekretion sind von der Plasmabikarbonatkonzentration abhängig.
5. Bei der Messung arterio-venöser Differenzen im Perfusat ergibt sich nach Stimulation mit Sekretin ein Netto-Bikarbonatverbrauch und eine H^+ - Ionenliberierung.
6. Physikalisch gelöstes CO_2 scheint bei der Sekretin stimulierten Bikarbonatsekretion weder als Substrat noch als intermediäre Transportform von wesentlicher Bedeutung zu sein.
7. Die Carboanhydrase steht nicht im Dienst der Substratsynthese.
8. Die unkatalysierte zelluläre oder luminale HCO_3^- - Synthese ist quantitativ unbedeutend.
9. Plasmatische HCO_3^- - Ionen sind Substrat und Transportform der duktilaren Bikarbonatsekretion.

L I T E R A T U R

- (1) Augier D., Boucard J.P.,
Ribet A. and Vaysse N. (1972)
Relationships between blood flow and secretion
in the isolated perfused canine pancreas
J. Physiol. 221: 55 - 69
- (2) Babkin B.P. and Starling E.H. (1926)
A method for the study of perfused pancreas
J. Physiol. 61: 245 - 247
- (3) Ball E.G. (1930)
The composition of pancreatic juice and blood
serum during constant drainage of the pancreatic
ducts
J. Biol. Chem. 86: 449 - 462
- (4) Ball E.G., Tucker H.F., Solomon A.K., and
Vennesland B. (1941)
The source of pancreatic juice bicarbonate
J. Biol. Chem. 140: 119 - 129
- (5) Bernier J.J. and Lambling A.
Relations between the volume and output of
bicarbonate in pancreatic secretion
Ciba Foundation
- (6) Birnbaum D. and Hollander F. (1953)
Inhibition of pancreatic secretion by the
carbonic anhydrase inhibitor 2-acetylaminio-
1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamide, Diamox
J. Physiol. 174: 191 - 195

- (7) Birnbaum D. and Hollander F. (1965)
Relation between bicarbonate concentration
and rate of canine pancreatic secretion
J. Physiol. 209 (5): 966 - 972
- (8) Case R.M., Harper A.A. and Scratchered T. (1968)
Water and electrolyte secretion by the per-
fused pancreas of the cat
J. Physiol. 196: 133 - 149
- (9) Case R.M., Harper A.A. and Scratchered T. (1969)
The secretion of electrolytes and enzymes by
the pancreas of the anaesthetized cat
J. Physiol. 201: 335 - 348
- (10) Case R.M., Scratchered T. and Wynne R. D'A. (1970)
The origin and secretion of pancreatic juice
bicarbonate
J. Physiol. 210: 1 - 15
- (11) Case R.M. and Scratchered T. (1970)
On the permeability of the pancreatic duct
membrane
Biochem. Biophys. Acta 219: 493 - 495
- (12) Davies R.E. (1949)
The role of carbon dioxide in the secretion
of hydrogen and bicarbonate ions
J. Physiol. 108: 25p
- (13) Dreiling D.A. and Janowitz H.D. (1959)
The electrolyte secretion of the pancreas
Reprinted from: 'Proceedings of the World
Congress of Gastroenterology' Washington D. C.

- (14) Dreiling D.A. (1969)
Mechanisms of pancreatic exocrine secretions
Am. J. Gastroenterology, Vol. 52, No.1 pp 17-24
- (15) Hammersten E., Jorpes E. (1928)
Einwirkung der Pankreassekretion auf die Alkali-
reserve im Blut und auf die Wasserstoffionen-
konzentration in der Drüse
Acta Med. Scand. 68: 205 - 214
- (16) Hollander M. and Birnbaum D. (1952)
The role of carbonic anhydrase in pancreatic
secretion
Trans. N. Y. Acad. Sci. 15: 56 - 58
- (17) Janowitz H.D. (1958)
Control of gastric and pancreatic secretion
by inhibition of carbonic anhydrase
The Lancet 1353 - 55
- (18) Janowitz H.D.
The pancreatic secretion of fluid and electro-
lytes
Ciba Foundation
- (19) Maren T.H. (1967)
Carbonic anhydrase: chemistry, physiology and
inhibition
Am. Physiol. Society, Vol. 47, No. 4
- (20) Oldfeldt C.O. (1943)
The alkali in the pancreatic secretion
J. Physiol. 102: 362 - 366

- (21) Rawls J.A. jr., Wistrand P.J., Laren T.H. (1963)
Effects of acid-base changes and carbonic an-
hydrase inhibition on pancreatic secretion
J. Physiol. 205: 651 - 657
- (22) Rothman S.S.
The secretion of water and electrolytes by the
pancreas
in 'The Exocrine Glands', ed. Botelho, Brooks
& Shelley, p. 60, Philadelphia
University of Philadelphia Press
- (23) Rothman S.S. and Brooks F.P.
Electrolyte secretion from rabbit pancreas
in vitro
Am. J. Physiol. 208 (6): 1171 - 1176
- (24) Schulz I., Akifusa Y., und Weske M. (1969)
Micropuncture studies of the pancreas of the
rabbit
Pflügers Arch. 308: 277 - 290
- (25) Schulz I., Strover F. and Ullrich A.J. (1971)
Lipid soluble weak organic acid buffer as
" substrate " for pancreatic secretion
Pflügers Arch. 323: 121 - 140
- (26) Schulz I. (1971)
Influence of bicarbonate, CO_2 and glycodiazine
buffer on the secretion of the isolated cat's
pancreas
Pflügers Arch. 329: 283 - 306

- (27) Solomon A.K. (1952)
Electrolyte secretion in the pancreas
Fed. Proc. Vol. 11 722 - 731
- (28) Still E.U., Bennett A.L. and Scott U.B. (1933)
A study of the metabolic activity of the
pancreas
Am. J. Physiol. 106: 509 - 523
- (29) Swanson C.H., Solomon A.K. (1972)
Evidence for Na-H Exchange in the rabbit
pancreas
Nature New Biology Vol. 236
April 12th, 1972
- (30) Wiesmeth A. (1973)
Die hydrokinetische Funktion des isoliert
perfundierten Hundepankreas
Dissertation München 1973
- (31) in Druck:
Handbuch der inneren Medizin
Band III/6 Pankreas
Springer - Verlag Berlin - Heidelberg - N.Y.

LEBENS LAUF

Am 25. Dezember 1948 wurde ich als Sohn des Bundesbahn-Beamten Wilhelm Mende und seiner Ehefrau Margarethe, geborene Pausinger, in München geboren.

Im September 1955 trat ich in die Volksschule an der Situlistraße in München ein, 1959 wechselte ich in das Alte Realgymnasium (umbenannt in: Oskar-von-Miller-Gymnasium) über, an dem ich 1968 die Reifeprüfung ablegte. Im Oktober desselben Jahres begann ich an der Universität München das Studium der Humanmedizin und beendete es im Dezember 1974 mit der Ärztlichen Prüfung.

Im Mai 1972 heiratete ich die Lehramtsanwärterin Christa Peter.

Während meiner Ausbildungszeit als Medizinalassistent war ich von Januar bis Juni 1975 an der II. Medizinischen Klinik der Universität München tätig, seit Juli dieses Jahres bin ich an der chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Harlaching beschäftigt.

